

**Zur Frage der Identität des Erythema
Infectiosum mit dem 1958
aufgetretenen Exanthema
Infectiosum Variabile**

Eugen Hün̄gerle

1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. A. Marchionini

**Zur Frage der Identität des Erythema
Infectiosum mit dem 1958
aufgetretenen Exanthema
Infectiosum Variabile**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Eugen Hünigler
aus München

München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Privatdozent Dr. Th. NASEMANN
Correferent:	Professor Dr. A. MARCHIONINI
Dekan:	Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.1960



INHALTSANGABE

	Seite
A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	5
B. ERYTHEMA INFECTIOSUM ACUTUM	5
1) Synonyma	5
2) Geschichtlicher Rückblick	5
3) Klinik	6
4) Differentialdiagnose	9
5) Therapie	10
6) Ätiologie	10
C. EXANTHEMA INFECTIOSUM VARIABLE-EPIDEMIE 1958	10
I. SYNONYMA	10
II. GESCHICHTLICHER RÜCKBLICK	11
III. KLINISCHE BETRACHTUNGEN	12
1. Morphologie	12
α) Scarlatiniformes Exanthem	12
β) Rubeoliformes Exanthem	12
γ) Morbilliformes Exanthem	12
2. Differentialdiagnose	13
3. Verlauf der Krankheit	13
α) Exanthem-Verlauf	13
β) Lokalisation	15
γ) Laborbefunde	15
4. Epidemiologie und ätiologische Untersuchungen	16
5. Prognose	17
6. Therapie	17
IV. PATHOGENESE	18
1. Histopathologie	18
2. Heilungsverlauf (histologisch)	18
3. Immunologie	19
V. VIRUSÄTIOLOGIE	19
1. Infektiosität	19
2. Tierversuche	19
3. Zellkulturen	20

	Seite
4. Elektronenoptik	20
5. Serologie	21
VI. DISKUSSION	21
D. ZUSAMMENFASSUNG	25
LITERATURVERZEICHNIS	28
LEBENS LAUF	34

A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

In der zweiten Hälfte des Jahres 1958 zog epidemieartig von Norden nach Westen und Süden der Bundesrepublik eine exanthematische Infektionskrankheit, deren nosologische Einordnung in die bisher bekannten Infektionskrankheiten zunächst Schwierigkeiten machte.

Während einige Autoren die Identität mit dem Erythema infectiosum betonten (z.B. SCHREUS (1958), SCHREUS und HEINISCH (1959) und GRIMMER 1959-), halten dies GANS (1959), KLEINSCHMIDT (1959), ALEXANDER (1959 a, b) und THEISEN (1959) angesichts der epidemiologischen und symptomatologischen Unterschiede jedoch nicht für gerechtfertigt und wollen erst die Ergebnisse der ätiologischen Forschung abwarten.

Die alte Bezeichnung von POSPISCHILL (1904) "Erythema variabile" bringt die grosse Variationsbreite und damit die Ursache für die Abgrenzungsschwierigkeiten zum Ausdruck.

Die Aufgabe dieser Untersuchung soll es sein zu klären, ob Identität zwischen dem Erythema infectiosum und dem 1958 aufgetretenen Exanthema infectiosum variabile besteht.

B. ERYTHEMA INFECTIOSUM ACUTUM

1) Synonyma

Erythema contagiosum (ESCHERICH), Erythema infectiosum febrile oder epidemischer Kinderrotlauf (TRIPKE), Erythema simplex marginatum (FEILCHENFELD), Erythema variabile (POSPISCHILL), Erythema variegatum (LIECHTENSTEIN), Erythema infectiosum morbilliforme (HEIMANN), Erythema annulatum (FONNS), Megalerythema epidemicum (PLACHTE), Mégalerythème épidémique (MOUSSOUS), Ringelröteln (E. HOFFMANN), Scarlatinoid (TRAMMER), Cinquième maladie (CHEINISSE).

2) Geschichtlicher Rückblick

Die 1860 im Hautatlas von HEBRA gezeigten bildlichen Darstellungen unter den Namen "Rubeola sine catarrho" (WILLAN (1799)-), "Roseola aestiva" (BATEMAN 1830-) und "Urticaria rubra" (HEBRA (1860)-) wurden 1899 von BERBERICH bereits zum Erythema infectiosum gezählt.

1886 - 1889 beobachtete TSCHAMMER 30 Fälle von Erythema infectiosum und referierte in einer Arbeit mit dem Titel "Örtliche Röteln" darüber.

1890 bemerkte GUMFLOWICZ, dass nach einem Masernausbruch die Kinder gegen dieses Exanthem nicht immun waren, bzw. ein vorausgegangener Befall mit Erythema infectiosum sie nicht gegen Masern schützte.

1898 machte TOBEITZ ähnliche Beobachtungen.

1899 betonte STICKER erstmals die klinischen Unterschiede zwischen Masern, Röteln und diesem Exanthem, den Mangel an Kreuzungsimmunität unter den drei Erkrankungsformen und schlug den Namen Erythema infectiosum vor.

Die amerikanische Medizin wurde erst 1905 durch SHAW auf das Erythema infectiosum aufmerksam gemacht.

3) Klinik

Die Inkubationszeit beträgt 7 bis 14 (6 bis 17) Tage. Am häufigsten werden Kinder im Alter von 6 bis 15 Jahren - unter einem Jahr kommen selten Erkrankungen vor -, aber auch Jugendliche, selten ältere Erwachsene befallen (Mädchen und jüngere Frauen werden bevorzugt).

Prodromalerscheinungen sind selten, es können jedoch subjektive Erscheinungen wie Verstimmung, Mattigkeit, Anorexie, Kopf-, Hals- und Gelenkschmerzen vorhanden sein. Im allgemeinen verläuft die Krankheit aber sehr leicht und ohne Fieber.

Das Erythema infectiosum ist keine sehr häufige Krankheit. Es tritt in grösseren Zeitabständen in Form kleinerer Epidemien auf (z.B. 1942 in Kuba: EXPOSITO (1956) oder in der Umgebung von Detroit 1956 - 1957: CONDON (1959)-). Pandemien sind sehr selten. Gern tritt das Erythema infectiosum im Frühjahr und Herbst auf. Die Übertragung geschieht durch direkten Kontakt (wahrscheinlich durch Tröpfcheninfektion). Das Erythema infectiosum kann jedoch auch sporadisch noch monatelang nach grossen Epidemien auftreten, häufig kommt es gleichzeitig mit Masern- und Rötelnepidemien vor. Das Exanthem schießt plötzlich hervor. Zunächst bilden sich leicht erhabene ("urtikarielle"), stecknadelkopf- bis linsengrosse, rote Flecken im Bereich von Wangen und Stirn. Unter Aussparung von Oberlippe, Nasolabialfalte und Kinn kann durch Konfluenz der Effloreszenzen eine Schmetterlingsfigur entstehen. Zuerst weist diese eine hochrote Farbe auf, die auf Druck schwindet. Später jedoch schlägt die Farbe in eine livide Tönung um und die Ränder der Figur werden erhaben (Aussehen wie Erysipel). Die Haut fühlt sich heiss an und ist prall gespannt. Die grossen Wangenherde blassen im weiteren

Verlauf zuerst im Zentrum ab. Etwa 1 bis 3 Tage nach Befall des Gesichtes dehnt sich der Ausschlag auf die Streckseiten der Arme und Beine, gelegentlich auch auf Rumpf und die Beugeseiten der Extremitäten aus (Springen des Exanthems). In der Regel bleiben Handteller, Hand- und Fussrücken, Fusssohlen und die Kopfhaut frei. Auch bei den nicht im Gesicht befindlichen Läsionen handelt es sich um grosse, scharf begrenzte, intensiv-rote, erhabene, z.T. quaddelförmige Flecken mit späterer Tendenz zum Konfluieren. Es bilden sich dann grosse girlandenförmige Plaques oder landkartenähnliche Figuren ("Ringelröteln", "Megalerythem"). Das Exanthem bleibt meist 4 bis 7, auch 10 Tage bestehen (selten bis zu 24 Tage). Es kann Juckreiz vorhanden sein.

Die Abheilung des Exanthems kann mit und ohne Schuppung erfolgen. Zu stärkerer Schuppung kommt es vor allem bei ausgeprägter exsudativer Komponente der Hautveränderungen. Hinterlassen von Pigmentierungen ist selten, häufiger hingegen behält die Haut an den Stellen, die vom Exanthem ergriffen wurden, noch längere Zeit ein marmoriertes Aussehen. Nachkrankheiten wie beim Scharlach gibt es nicht. Enantheme (kurz vor oder beim Auftreten des Exanthems) sind häufig zu beobachten, und zwar kommt es vorwiegend zur Entwicklung kleiner roter Flecken auf der Wangenschleimhaut und am Gaumen, z.T. auch zur Bildung punktförmiger Petechien (GLANZMANN (1952)-). Das Exanthem des Erythema infectiosum besitzt gern einen Wechsel in der Farbintensität (z.B.: lebhaft rote Farbe im Liegen, beim Stehen Umschlag von rot in eine livide Färbung, WALTHER (1949)-). Durch mechanische Reizung der Haut kann das Exanthem an schon abgeheilten Partien zum Wiederauftreten gebracht werden. Dieser Eigenschaft und der Polymorphie des Exanthems wegen hat POSPISCHILL (1904) das Erythema infectiosum "Erythema variabile" genannt. In Anlehnung an die Verlaufsformen, die POSPISCHILL (1904) herausgestellt hat, hat MÖBUS (1954) den Exanthemverlauf des Erythema infectiosum folgendermassen gegliedert:

1. Stadium: "Schmetterlingsförmige Gesichtsröte". Mit ihr tritt zugleich oder kurz darauf das
2. Stadium auf, das Morbilloid. Es handelt sich um ausgedehnte kleinfleckige, z.T. urtikariell erhabene Effloreszenzen mit Unterschieden in der Intensität und Ausbreitung. Beim voll ausgeprägten, typischen Krankheitsbild folgt nach kürzerer oder längerer Zeit das
3. Stadium, das sog. "Erythema gyratum". Die Girlandenbildung bevorzugt deutlich die Streckseiten der Extremitäten.

Es können Abortivformen vorhanden sein; doch sei betont, dass auch Kombinationsmöglichkeiten (z.B. 1 und 2, 2 und 3 oder 1 und 3 unter Ausfall von 2) festgestellt werden können. Mehrfach sind Exanthemverläufe mit stärkerer exsudati-

ver Komponente (Abgrenzung gegen Urticaria, z.T. lokalisierte Ödeme im Bereich der Unterarme, Ohrmuscheln und Augenlider) angegeben worden.

Die Exanthemdauer schlüsselte sich nach MÖBUS (1954) an einem Patientengut von 84 Fällen wie folgt auf:

1 - 2 Tage:	10 Patienten
3 - 5 Tage:	25 Patienten
6 - 10 Tage:	19 Patienten
11 - 15 Tage:	11 Patienten
mehr als 15 Tage:	2 Patienten
nicht genau zu ermitteln:	17 Patienten

Die Prognose des Erythema infectiosum ist absolut günstig. In der Literatur beschriebene Todesfälle waren auf hinzukommende Komplikationen zurückzuführen. An sich verläuft das Erythema infectiosum nur mit geringer Steigerung der Körpertemperatur; BOULARD und PIERRE (1953) konnten jedoch höhere Temperaturen beobachten.

Die Krankheit hinterlässt in der Regel eine langdauernde spezifische Immunität - nicht aber eine Kreuzungsimmunität gegen andere infektiöse Exantheme -, die sogar lebenslang anhalten kann. Es sind aber auch Recidive beschrieben worden, die doch sehr selten vorkommen. Ob es sich dabei um eine Neuerkrankung oder um ein Wiederaufleben des ersten Exanthems handelt, lässt sich schwer sagen.

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist beim Erythema infectiosum entweder nicht oder nur gering beschleunigt (GREITHER (1958)-).

Das Blutbild ist nicht sehr charakteristisch. Meist findet sich eine Leukopenie mit relativer Lymphocytose. Später kann sich eine Eosinophilie (bis über 10 %) entwickeln. Plasmazellen - wie bei Rubeolen - werden nicht beobachtet.

Die Histologie der Hauterscheinungen weist keine typischen Veränderungen auf (KORTING (1951), WERNER (1958), KORNTNER (1959)-). Die oberen Epidermislagen sind unverändert. Im unteren Stratum spinosum entstehen örtlich begrenzte Quellungen. Es finden sich spongiotische Herde, die z.T. zur Ausbildung kleiner Bläschen führen. Auffällig kann die Häufung der Mitosen sein. Es zeigen sich Ödeme und histiocytäre Infiltration im Bereich des Papillarkörpers und des oberen Gefäßplexus, Endothelschwellung und Wandverdickung der oberen Cutisgefäße und histiocytäre Infiltrate um die Schweissdrüsen und Haarfollikel (nicht aber um die Talgdrüsen). Das Bindegewebe ist durch interstitielle Ödembildung auseinandergedrängt und bezirksweise homogen verquollen.

4) Differentialdiagnose

- Masern:** Beim Erythema infectiosum fehlen die Prodromalsymptome des Respirationstraktus und die Koplik'schen Flecke. Ein Abschuppungsstadium wie bei Masern (kleienförmige bis staubförmige Abschilferung der Haut) tritt nicht auf.
- Röteln:** Fehlen der generalisierten Lymphadenitis beim Erythema infectiosum. Erscheinung, Lokalisation und Ausbreitung des Hautausschlages sind verschieden. Schnelles Fortschreiten und kurze Dauer stehen im Gegensatz zum Erythema infectiosum.
- Scharlach:** Kann durch das Fehlen der akuten, durch Streptokokken bedingten Pharyngitis, durch die Farbe und Lokalisation des Ausschlages (bei Scharlach keine cyanotische Tönung), durch das Auslöschphänomen und das Blutbild ausgeschlossen werden.
- Exanthema subitum (Roseola infantum):** Immer durch Fieber und einen schnell vergehenden Ausschlag charakterisiert. Befallen werden hauptsächlich Säuglinge.
- Urticaria und Arzneimittlexanthem:** Anamnese, Infektiosität und Verteilung der Effloreszenzen sowie epidemiologische Beobachtungen beim Erythema infectiosum weichen von der akuten Urticaria und den Arzneimittlexanthemen ab.
- Bostoner Exanthem:** Das Exanthem trägt zwar gewisse Wesenszüge des Erythema infectiosum, ist aber wohl nicht mit diesem identisch. Es wird durch den ECHO-Virustyp 16 hervorgerufen.
- Erythema exsudativum multiforme majus (STEVENS-JOHNSON-SYNDROM):** Hochfieberhafte Krankheitserscheinungen. Tritt nicht epidemisch auf, befällt u. a. symmetrisch Hand- und Fußrücken, weist Bläschen und Kokarden auf. Massive Schleimhautveränderungen, Conjunktivitis, Genitalläsionen, Heilt unter Pigmentierung ab.
- Erythema anulare centrifugum Darier** lässt sich durch die andere Entwicklungsart des Exanthems abgrenzen.
- Erysipel:** Hohes Fieber, fehlendes Exanthem an Rumpf und Extremitäten.

5) Therapie

Die Therapie ist rein symptomatisch; Kreislaufmittel und lokale Massnahmen sowie Antihistamingaben gegen den (nicht stets vorhandenen) Pruritus. Antibiotika nehmen keinen Einfluss auf das Krankheitsbild, verhindern oder beseitigen jedoch bakterielle Sekundärinfektionen.

6) Ätiologie

Allgemein wird eine Virusätiologie des Erythema infectiosum angenommen. Eine Züchtung des infektiösen Agens auf der CAM von Bruteiern oder eine Übertragung auf die üblichen Laboratoriumstiere gelang bisher nicht.

Anlässlich einer Erythema infectiosum-Epidemie in Reading (Pennsylvanien) konnten WERNER und Mitarbeiter (1957, 1958) ein Virus in Gewebekulturen aus Affennierenepithel isolieren (cytopathogener Effekt in fortlaufenden Passagen). In den infizierten Zellen entwickelten sich zum Teil intranukleäre Einschlusskörper. Besonders charakteristisch war die Bildung grosser synzytialer polynukleärer Riesenzellen in den beimpften Kulturen. Ein cytopathogener Effekt, wenn auch von geringerem Ausmass, trat auch in infizierten Zellkulturen aus menschlichem Amnionepithel auf. Elektronenoptische Untersuchungen mit dem isolierten Virus zeigten Partikel mit einem Durchmesser von etwa 100 m μ dar. Neutralisationsversuche in Zellkulturen wiesen engere serologische Beziehungen zwischen Masern und Erythema infectiosum nach. WERNER (1958) ist der Ansicht, dass das Erythema infectiosum-Virus in dieselbe Erregergruppe wie das Masernvirus gehört, da es in Kulturen aus Affennierenepithel und menschlichen Amnionzellen die Bildung vieler kerniger Riesenzellen verursacht, weil eine Antigenähnlichkeit zwischen beiden Viren besteht und weil sie etwa auch die gleiche Grössenausdehnung besitzen.

C. EXANTHEMA INFECTIONIOSUM VARIABLE-EPIDEMIE 1958

I. SYNONYMA

"Bläschenkrankheit", "Kieler- oder Osnabrücker Krankheit".

Exanthema infectiosum variabile (GANS (1959)-).

ECHO-Virus Exanthem (MÜLLER und COLLI (1959)-).

Polymorphes infektiöses Erythem (ALEXANDER (1959)-).

Akutes epidemisches Exanthem (ENDERS, HEITE und SIEGERT (1959)-).

Erythema infectiosum (HAENSCH und BLAICH (1959), TELLER und KRÜGER (1959)-).

Erythema infectiosum variabile (ROHDE und LENNARTZ (1960)-).

Epidemische Hautfleckenkrankheit (KLEINSCHMIDT (1959)-).

Megalerythem (HAENSCH und BLAICH (1959)-).

II. GESCHICHTLICHER RÜCKBLICK

In Kiel wurden in den letzten Julitagen 1958 die ersten Patienten mit einem Exanthem beobachtet, das klinisch sowohl mit dem Erythema exsudativum multiforme - (diese differentialdiagnostische Erwägung ist fast so alt wie das Erythema infectiosum bekannt ist) - als auch mit dem Erythema infectiosum Ähnlichkeiten aufwies, dessen Symptomatologie aber doch in mehreren Punkten von den üblichen Bildern dieser beiden Krankheiten abwich. HEGLER (1946) hat besonders die Beziehungen der Polymorphie des Erythema infectiosum zum Erythema exsudativum multiforme hervorgehoben. Bei keiner Epidemie dürfte aber die exsudative Komponente im Exanthem des Erythema infectiosum so beträchtlich - und daher auch die Ähnlichkeit mit dem multiformen Erythem so gross) - gewesen sein wie bei derjenigen des Jahres 1958. Da diese besonderen Krankheitsfälle in Kiel und Umgebung in der Folgezeit immer häufiger auftraten, gab SCHIRREN am 1. im August 1958 einen ersten Situationsbericht. Die Epidemie breitete sich dann rasch vom Norden der Bundesrepublik nach Westen, Süden und nach Westberlin aus. Dem SCHIRREN'schen Hinweis folgten bald entsprechende Beobachtungen aus anderen Städten, u. a. aus Hamburg (SCHIRREN sen. und ROHDE (1958), KIMMIG, ROHDE und HAGENOW (1959)-), aus dem Bezirk Osnabrück - Münster (Kolloquium über die Erythema infectiosum-Epidemie in Westfalen am 2.11.1958, veranstaltet von P. JORDAN), aus Düsseldorf (SCHREUS (1958)-), aus Wuppertal (HAENSCH und BLAICH (1959)-), aus Mainz (THEISEN (1958)-), aus Frankfurt a. M. (GANS (1959)-), aus West-Berlin (SPIER (1959), GRIMMER (1959), ALEXANDER (1959), TELLER und KRÜGER (1959)-), aus Kronach/Ofr. (LUNZFELD (1959)-) und aus München (MARCHIONINI und NASEMANN (1958), MUNK und NASEMANN (1959) sowie NASEMANN, STETTWIESER und RÖCKL (1959)-). Ausführliche epidemiostatistische Erhebungen über die Erythema infectiosum Pandemie 1958 im Land Nordrhein-Westfalen publizierten TRÜB, POSCH und LAFORET (1959). In Holland kam es im November 1958 zu vereinzelter Erkrankungen bei Personen, die zu Besuchszwecken nach Westdeutschland gereist waren. Über das Auftreten von Einzelerkrankungen liegen auch Nachrichten aus Österreich und Dänemark vor. In Frankreich, Italien, Luxemburg und Belgien sind Erkrankungen einer gleichartigen exanthematischen Infektionskrankheit nicht festgestellt worden (TRÜB und POSCH (1959)-).

III. KLINISCHE BETRACHTUNGEN

1. Morphologie

Es muss auf die morphologisch unterschiedlichen Stadien im Verlauf des Exanthema infectiosum variabile hingewiesen werden. Es gibt kein anderes akutes Exanthem, das von Patient zu Patient so variabel ist.

Ähnlich wie TOBLER (1915), STOOSS (1923), ROLLY (1925), GLANZMANN (1952), WERNER (1958), MÖBUS (1954) und CONDON (1959) verschiedene Exanthemverläufe des Erythema infectiosum beschreiben, so lassen sich auch beim Exanthema infectiosum variabile verschiedene Exanthemtypen unterscheiden:

α) Scarlatiniformes Exanthem

Follikuläre und interfollikuläre, flach erhabene-Stippchen, die nicht konfluieren. Farbe: hellrot. Das von Juckreiz begleitete Exanthem verschwindet in einigen Tagen ohne irgendwelche Residuen (HAENSCH und BLAICH (1959)-).

β) Rubeoliformes Exanthem

Hier entstehen blassrote, vorwiegend rundliche Effloreszenzen, oft erhaben und urtikariell, die keine Tendenz zeigen - das Gesicht ausgenommen - zusammenzufließen. Abheilung ohne morphologische Besonderheiten. Dieses Exanthem ist nicht so flüchtig wie das scarlatiniforme (HAENSCH und BLAICH (1959)-).

γ) Morbilliformes Exanthem

Das morbilliforme Exanthem entsteht offenbar aus rubeoliformen Hautveränderungen. Seine Effloreszenzen verlieren rasch ihre rundliche Form. Sie werden spritzerförmig und gezackt, können einzeln stehenbleiben oder aber zu bizarren Landkartenformen konfluieren. Dieser Exanthemtyp ist, wenn die Hauterscheinungen konfluieren, dem früher beschriebenen Erythema gyratum sehr ähnlich (GREITHER (1958)-). Wenn jedoch die Effloreszenzen einzeln stehenbleiben und eine intensivere Farbtönung bekommen und die Ränder der Hauterscheinungen stärker erhaben werden, so erinnern sie schliesslich an Kokarden und das Hautbild nimmt einen Erythema exsudativum multiforme-ähnlichen Charakter an. Gerade dieser Exanthemtyp befällt sehr gerne die Hohlhände und Fusssohlen (GRIMMER (1958)-). Bei stärkerer Exsudation können sich Blasenbildungen entwickeln. Diese lassen sich in 3 Gruppen einteilen:

- a) Papulöse Hautveränderungen mit stecknadelkopfgrossen Bläschen gekrönt.
- b) Pralle Blasen (einkammerig oder mehrkammerig).
- c) Blasen dicht an dicht, pflastersteinartig.

2. Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose gegen Röteln, Masern, Scharlach, Erythema exsudativum multiforme majus, Urticaria, Bostoner Exanthem und Exanthema subitum siehe Teil 4.

Erythema anulare centrifugum DARIER:

Das Erythema anulare centrifugum DARIER verläuft eintöniger und führt nicht zu stärkeren urtikariellen Veränderungen (NASEMANN und Mitarbeiter (1959)-).

Infektiöse Mononukleose: Zwar ähnelt das petechiale Exanthem des Exanthema infectiosum variabile demjenigen bei der infektiösen Mononukleose, jedoch ist bei ersterem die Paul Bunnell'sche Reaktion negativ.

3. Verlauf der Krankheit

Die Inkubationszeit des Exanthema infectiosum variabile beträgt 2 bis 4 Tage (WOLFF (1960)-), kann aber auch 7 bis 10 Tage betragen (ALEXANDER (1959), KUNZFELD (1959)-).

Prodromalsymptome: 1 bis 3 Tage vor dem Ausbruch des Exanthems können Rhinitis, Bronchitis, Hals- und Kopfschmerzen, Herpes labialis, reduziertes Allgemeinbefinden und Pruritus festgestellt werden (NASEMANN und Mitarbeiter (1959)-).

THEISEN (1959) hebt das Auftreten von Katarrhen der oberen Luftwege zu Beginn des Exanthems hervor.

KLEINSCHMIDT (1959) konnte vor dem Ausbruch des Exanthems Meningismus und Krämpfe beobachten.

~) Exanthemverlauf

NASEMANN, STETTWIESER und RÖCKL (1959) zeichnen das klinische Bild wie folgt auf:

"Nach unterschiedlich häufig vorhandenen Prodromi von wenigen Tagen Dauer begannen die Hauterscheinungen in der Regel ziemlich plötzlich mit kleinen, etwa stecknadelkopfgrossen, hell-, mitunter dunkelroten Flecken, die bald Linsengrösse erreichten und dann nicht selten eine ausgesprochen urtikarielle

Note erhielten. Oft vergrösserten sich die Flecken schon im Verlauf weniger Stunden erheblich, z.B. auf Markstückgrösse, konfluieren teilweise und führten mitunter bis zur Eruption von typischen Quaddeln, z. T. mit anämischem Hof. Bei sehr stark ausgeprägten Hautveränderungen und Neigung der Effloreszenzen zur Konfluenz bestanden am Kulminationspunkt urtikarielle, polyzyklische Platten bis zur Ausdehnung einer Handfläche, insbesondere im Bereich der Ober- und Unterarme, der Oberschenkel sowie des Gesichtes (Wangenpartien). Einzelne konfluierende Herde zeigten einen intensiv roten, urtikariellen Randsaum sowie leicht eingesunkene und angedeutete livide Zentren. In einigen Fällen war die exsudative Komponente so stark, dass es entweder zu massiven ödematösen Schwellungen (z.B. beider Arme) nach Art des Quincke'schen Ödems oder aber zur Bildung von Bläschen bzw. walnussgrossen Blasen vor allem an den Armen und im Gesicht kam. Bei einigen Patienten traten neben roten Flecken mit und ohne urtikarielle Note, ausgesprochenen Quaddeln, Bläschen und Blasen auch Petechien auf. So gut wie immer gingen die Hauterscheinungen mit stärkerem Juckreiz einher, der mitunter kurze Zeit vor der Manifestation des Exanthems einsetzte."

Ein Enanthem konnte ALEXANDER (1959) in 94 % der untersuchten Fälle beobachten. GRIMMER (1959), GRIMMER und JOSEPH (1959) fanden bei den Berliner Exanthem-Fällen ebenfalls fast immer ein Enanthem. Auch NASEMANN und Mitarb. (1959) konnten gleichzeitig mit dem Exanthem (zuweilen etwas vorher) die Ausbildung eines Enanthems, das sich auf Wangenschleimhaut, weichen und harten Gaumen, gelegentlich auch auf Tonsillen, Zunge und Lippen (rüsselförmige Schwellung der Lippen, SPIER (1959)-) erstreckte, ferner bei mehreren Patienten gleichzeitig aphthöse Veränderungen der Gingiva sowie weissliche, umschriebene, fibrinöse Beläge auf den Tonsillen und in deren Umgebung beobachten. Im Bereich des weichen und harten Gaumens war das Enanthem vorwiegend diffus, an Wangen- und Lippenschleimhaut mehr fleckförmig angeordnet. Hier und da fanden sich auch Petechien.

Folgende Schleimhautaffektionen kamen zur Beobachtung:

1. Bis linsengrosse rote Maculae fanden sich am häufigsten am weichen Gaumen, an der Uvula, auf den Tonsillen und an der Wangenschleimhaut, weniger häufig an den Lippen, an der Gingiva, auf der Zunge und am harten Gaumen.
2. Petechien traten am häufigsten auf der Wangenschleimhaut, weniger oft am harten und weichen Gaumen auf.
3. Zur Bläschenbildung kam es nur gelegentlich an Wangenschleimhaut und Lippen.
4. Ebenfalls nur vereinzelt konnten Aphthen an Gingiva, Wangen- und Lippenschleimhaut festgestellt werden.

β) Lokalisation

Von NASEMANN und Mitarb. (1959) liegen Beobachtungsergebnisse bei 100 Erkrankungsfällen vor, nach denen stets Arme und Beine, dann in der Reihenfolge der Häufigkeit: Stamm, Handrücken, Unterschenkel, Gesicht, Retroaurikulargegend, Handteller und Fusssohlen ein Exanthem aufwiesen. SCHREUS (1958) betonte, dass im Gegensatz zu früheren Erythema infectiosum-Epidemien bei der 1958 aufgetretenen Exanthema infectiosum variabile-Epidemie der ganze Körper, also auch Palmae und Plantae, von der Krankheit erfasst wurde. Ähnliche Beobachtungen machte auch THEISEN (1958).

NASEMANN und Mitarb. (1959) konnten im Sinne eines isomorphen Reizeffektes an Druckstellen (z.B. Gürtelgegend) besonders zahlreiche, z.T. konfluierende Quaddeln und Flecke beobachten.

γ) Laborbefunde

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (nach WESTERGREEN) ist normal, kann aber auch leicht erhöht sein (NASEMANN und Mitarb. (1959)-).

Das Blutbild ist bei leicht ausgeprägten Fällen unauffällig. ALEXANDER (1959) konnte bei 35,8 % der Kranken eine Linksverschiebung, bei 47,1 % eine Eosinophilie beobachten. Eine Vermehrung der Plasmazellen wie bei Rubeolen konnte nicht festgestellt werden. NASEMANN und Mitarb. (1959) geben bei der Serumweißselektrophorese eine Gammaglobulinerhöhung an, während ALEXANDER (1959) auf eine Alphaglobulinerhöhung hinweist. LENNARTZ und Mitarb. (1957) konnten eine Neutralisation von ECHO-Viren mit Gammaglobulin nachweisen.

Die Erythrocytenresistenz war bei ALEXANDER (1959) in einigen Fällen vermindert.

Der Race-Coombs Test verlief bei ALEXANDER (1959) stets negativ. PETTENKOFER und NIEBUHR (1959) fanden positive Kältehämagglutinationen.

ALEXANDER (1959) beobachtete in den meisten Fällen zu Beginn der Erkrankung eine Urobilinogenvermehrung, die nach 2 bis 3 Tagen wieder normale Werte annahm, ausserdem konnte ALEXANDER (1959) vereinzelt eine Erhöhung des Gesamtbilirubins über 1 mg% finden.

4. Epidemiologie und ätiologische Untersuchungen

Das variable Exanthem ist eine epidemische Erkrankung. In der Literatur wird übereinstimmend von einem bevorzugten Befall des weiblichen Geschlechts berichtet (Verhältnis "3 bis 4 zu 1") (MARCHIONINI und NASEMANN (1958), GANS (1959), SCHREUS (1958) und KORTING (1958)-). Das stärkste Kontingent stellen dabei Mädchen und Frauen zwischen 15 und 30 Jahren. Das Kleinkindesalter ist nur sehr selten befallen (bei TELLER und KRÜGER (1959) waren unter 2830 Exanthempatienten nur 3,2 % Kleinkinder, die an Exanthema infectiosum variabile erkrankt waren). Familiäre Häufungen (Erkrankungen in kurzen Abständen von Eltern und Kindern) konnten mehrfach festgestellt werden (MARCHIONINI und NASEMANN (1958)-).

Ätiologische Untersuchungen

Erste mikrobiologische Untersuchungen mit Exanthema infectiosum variabile-Material führten SCHIRREN sen. und ROHDE (1958) durch (Züchtung des Herpes simplex-Virus aus Mundabstrichen). Später isolierten KIMMIG, ROHDE und HAGENOW (1959) ein cytopathogenes Agens in Affennierenzellkulturen, dessen Charakter jedoch nicht definiert werden konnte. Bezeichnend war das Vorhandensein von Einschlusskörperchen. ROHDE und LENNARTZ (1960) schlossen diese Versuchsserien (Isolierung eines Coxsackie B₂- und eines ECHO 11-Virusstammes) mit der Feststellung ab, dass die Ätiologie des Exanthema infectiosum variabile nicht geklärt werden konnte; die isolierten Agentien dürfen nicht als spezifische Erreger des variablen Exanthems angesehen werden. MUNK und NASEMANN (1959) konnten in Affennierenzellkulturen mehrfach ein cytopathogenes Agens isolieren, das sich in fortlaufenden Passagen weiterzüchten liess. Das isolierte Virus liess sich nicht auf Babymäuse übertragen. Mit Seren verschiedener Exanthempatienten konnte das cytopathogene Agens in der Kultur einwandfrei neutralisiert werden, andererseits gelang es auch, isolierte Viren von verschiedenen Patienten mit dem Serum eines Kranken zu neutralisieren. Mit Hilfe definierter Testseren fand MUNK (1959), dass die isolierten Viren alle dem ECHO-Virustyp 4 entsprachen. ENDERS-RUCKLE (1959) sowie ENDERS-RUCKLE, HEITE und SIEGERT (1959) konnten unter 14 Exanthem-Patienten 13 mal cytopathogene Agentien nachweisen. Nur 7 konnten näher typisiert werden. Sie gehörten 3 verschiedenen Gruppen an, die auf Grund ihres Verhaltens in der Zellkultur und wegen ihrer serologischen Eigenschaften mit den Typen 5, 10 und 12 der ECHO-Virusarten identisch waren.

MÜLLER und COLLI (1959) isolierten während derselben Epidemie ein ECHO-Virus, das von ihnen als Subtyp des Typ 9 angesprochen wurde.

DU PAN und Mitarb. (1959) vermuteten, dass ECHO-Viren vom Typ 6 oder 9 die

Erreger der Exanthemkrankheit sind. ALEXANDER (1959) denkt wegen des guten therapeutischen Effektes mit Cortison an allergisch-hyperergische Vorgänge, konnte aber nur in 8,1 % der Fälle Hinweise auf schon früher vorhandene Allergien finden.

5. Prognose

Die Prognose des Exanthema infectiosum variabile ist gut. Komplikationen bei den fieberhaften Erkrankungen erstreckten sich auf die Atemwege und auf das Herz- und Kreislaufsystem (TRÜB und POSCH (1960)-). HAENSCH und BLAICH (1959) sahen leichte bronchopneumonische Befunde mit Neigung zu Kollapserscheinungen. Subikterus mit Leber- und Milzschwellungen sowie Lymphknotenschwellungen beobachtete ALEXANDER (1959). KLEINSCHMIDT (1959), TELLER und KRÜGER (1959) berichteten über Meningismus mit Bewusstseinsstörungen und motorischer Unruhe. TRÜB, POSCH und LAFORET (1959) sahen eine hämorrhagische Nephritis, Leberfunktionsstörungen und hypotonische Zustandsbilder. PASCHKE (1959) beschreibt eine bei einem dreijährigen Knaben mit Exanthema infectiosum variabile nach 8 Tagen aufgetretene Otitis media mit Vereiterung. Bei Kindern war der Gesamtverlauf an sich etwas leichter. NASEMANN und Mitarb. (1959) berichteten von einer Patientin, die 4 Wochen vor Ausbruch des Exanthems entbunden wurde und das Kind weiter ohne jede Unterbrechung stillte. Der Säugling erkrankte nicht.

6. Therapie

Die Therapie hat nur symptomatische Wirkung und besteht in:

1. Der Bekämpfung des Juckreizes.
2. Der Beeinflussung der lokalen Effloreszenzen nach dermatologischen Gesichtspunkten.
3. Der Unterstützung von Herz- und Kreislauffunktionen (TRÜB und POSCH (1960)-).

ALEXANDER (1959) konnte bei schweren Fällen mit Decortin (Anfangsdosis 30 mg und tägliche Reduzierung der Dosis um 5 mg) und mit gleichzeitig hohen Dosen Vitamin C gute Erfolge erzielen.

NASEMANN und Mitarb. (1959) verwandten zur symptomatischen Behandlung 5 verschiedene Massnahmen:

1. Antihistaminika und Lokalbehandlung (Zinkschüttelmixturen mit und ohne Tumenolzusatz).
2. Nur Antihistaminika.

3. Nur Salizylate.
4. Salizylate und Antihistaminika, dazu Lokaltherapie.
5. Salizylate und Antihistaminika.

Hinsichtlich der Schnelligkeit der Abheilung fanden sich zwischen diesen 5 Gruppen keine Unterschiede.

IV. PATHOGENESE

1. Histopathologie

Histologisch zeigt das Exanthema infectiosum variabile genau wie das Erythema infectiosum kein pathognomonisches Merkmal (GRIMMER (1959), TELLER und KRÜGER (1959), ENDERS-RUCKLE, HEITE und SIEGERT (1959), TRÜB UND POSCH (1960)-). Neben zum Teil nur geringfügigen, mitunter etwas stärker ausgeprägten, perivaskulären, aus Rundzellen, Histiocyten und Leukocyten bestehenden Infiltraten finden sich wechselnd starke Ödeme des oberen Coriums und ein gleichfalls unterschiedlich starkes inter- und intrazelluläres Ödem im unteren Teil des Stratum spinosum. Bei stärker ausgeprägter exsudativer Komponente konnte eine intraepidermale Bläschenbildung, wie wir sie ähnlich beim Ekzem finden können, beobachtet werden.

Das Epithel zeigte vereinzelt Mitosen, nirgends aber intranukleäre oder cytoplasmatische Einschlusskörper. Im Corium, vor allem in den perivaskulären Infiltraten, waren z. T. reichlich Eosinophile zu sehen. Der obere Gefäßplexus wies eine deutliche Hyperämie auf. Wie GRIMMER (1959) betont hat, trat mitunter der petechiale Charakter der Veränderungen in Form von Blutungen ins Gewebe in den Vordergrund. Schwellungen des Gefäßendothels kamen vor, waren aber nicht regelmässig zu finden. Manche Faserzüge von glatter Muskulatur waren homogen (nicht schollig) verquollen (GREITHER (1958)-).

2. Heilungsverlauf

TELLER (1958) teilt das Exanthema infectiosum variabile histologisch in 3 markante Stadien ein:

1. Das akute urtikariell-morbilliforme Stadium: Die Hornschicht ist wabig aufgelockert und kann strichweise fehlen. Das Stratum lucidum ist verbreitert. Intra- und extrazellulär finden sich Ödeme mit Zellvakuolisierung. Die Basalzellschicht weist Mitosen auf. Das Gefäßendothel ist (nicht immer) verdickt.

2. Im subakuten livid-hämorrhagischen Stadium finden sich neben einer Rückbildung des Ödems in der Epidermis zahlreiche Erythrocyten-extravasate als Ausdruck einer Gefäßwandschädigung.
3. Im Stadium der fleckig-bräunlichen Infiltration, d.h. nach klinischer Abheilung des Exanthems, ist eine besonders starke Mastzellenanreicherung der Cutis bemerkenswert.

3. Immunologie

Zwar deutet die Vermehrung der Gammaglobuline auf Immunisierungsvorgänge hin, jedoch lassen sich keine eindeutigen Aussagen machen (HAENSCH und BLAICH (1959)-). BOHNSTEDT (1959) konnte in einigen Fällen bereits nach 8 bis 14 Tagen Recidive beobachten.

V. VIRUSÄTIOLOGIE

1. Infektiosität

Über die Infektiosität des Exanthems besteht kein Zweifel. Von GRIMMER (1959) wird die Zahl der an Exanthema infectiosum variabile erkrankten Personen allein in Berlin auf 40 000 geschätzt. TRÜB und POSCH (1959) berichten von 2 000 Erst-erkrankungen in Kiel und von 5 000 Ersterkrankungen in Hamburg. Nach TRÜB und Mitarb. (1959 a, b) erkrankten in den Bundesländern Hessen und Niedersachsen 1 bis 1,5 % der Bevölkerung. KUNZFELD (1959) betont, dass die Infektiosität keineswegs so gross zu sein scheint wie es die geographische Ausdehnung vermuten lässt. ALEXANDER (1959) bezeichnet auf Grund des Fehlens von Hausinfektionen in den Krankenhausisolierabteilungen die Kontagiosität als nicht sehr gross, jedoch nennen HAENSCH und BLAICH (1959) unter Berücksichtigung der unterschiedlichen individuellen Infektionsempfindlichkeit einerseits die Kontagiosität sehr gross, andererseits aber die Infektiosität nur kurz befristet, weil die Epidemie sich zwar rasch ausbreitete, aber genauso rasch auch wieder erlosch. Über eine hohe Kontagiosität berichten auch MÜLLER und COLLI (1959).

2. Tierversuche

Es gelang noch nicht, die isolierten Viren auf Säuglingsmäuse, auf der Chorioallantoismembran des bebrüteten Hühnereies oder auf der Kaninchenkornea anzuzüchten (MUNK und NASEMANN (1959), MÜLLER und COLLI (1959)-). ENDERS-RUCKLE

und Mitarb. (1959) wiesen ebenfalls auf die fehlende Mäusepathogenität bei der Verwendung von Originalmaterial hin. Erst bei Wechselfassagen zwischen Gewebekulturen und Babymäusen konnten ENDERS-RUCKLE und Mitarb. (1959) histologische Befunde wie z.B. eine fokale Myositis, Myokarditis und in vereinzelt Fällen degenerative Veränderungen des braunen Fettgewebes erzielen. Das Zentralnervensystem blieb in allen Fällen von wahrnehmbaren Schädigungen verschont.

3. Zellkulturen

MUNK und NASEMANN (1959) verwendeten zur Virusisolierung die Erstaussaat trypsinbehandelter Affennierenzellen. Das Kulturmedium bestand aus Hank'scher Lösung mit 0,5 % Lactalbumin und Moronal (Mycostatin). ENDERS-RUCKLE und Mitarb. (1959) verwandten ebenfalls trypsinisierte Affennierenzellen. Um sogenannte "pick-up" Viren aus dem verwendeten Affengewebe auszuschliessen, wurden positiv befundene Fälle auch auf menschliches Embryonalgewebe übertragen. Nach 2 bis 4 Tagen konnten cytopathogene Effekte erzielt werden. Ähnliche Beobachtungen machten auch MÜLLER und COLLI (1959). KIMMIG, ROHDE und HAGENOW (1959) konnten in Hühnerfibroblastenkulturen und Affennierengewebe-kulturen aus dem Stuhl von Patienten ein vermehrungsfähiges Agens finden, das zwischen dem 6. und 8. Tag einen virusspezifischen Effekt und die Ausbildung von intrazellulären Einschlusskörperchen zeigte. Jedoch gelang es bisher noch nicht, mit dem infektiösen Material auf HeLa-Zellkulturen oder anderen Dauerzellstämmen einen cytopathogenen Effekt zu verursachen.

4. Elektronenoptik

MUNK und NASEMANN (1959) untersuchten kleine Excisate aus Hauteffloreszenzen unter dem Elektronenmikroskop. Die Excisate wurden mit Methacrylat nach Fixation mit 1 %iger gepufferter Osmiumsäure eingebettet. Die Herstellung der Dünnschnitte geschah mit dem Sjöstrand'schen Ultramikrotom. In den Zellen des Stratum spinosum im Cytoplasma waren meist in kleinsten Vakuolen gelegene, z.T. sehr zahlreiche feine Granula mit Durchmesser von etwa 30 m μ zu sehen. Die Zellkerne wiesen keine Einschlüsse auf. Cytoplasmatische Einschlusskörper wurden ebenfalls nicht beobachtet. Ob die im Plasma vorhandenen Granula Elementarkörperchen eines Virus sind, kann nicht ausgesagt werden. Auch in den Ultraschnitten war die Spongiose (weite Interzellularräume) deutlich zu sehen. In diesen Zwischenzellräumen konnten keine den Elementarkörperchen ähnlichen Gebilde festgestellt werden.

5. Serologie

MUNK und NASEMANN (1959) setzten für den Neutralisationsversuch in Röhrchen mit Affennierenzellen das virushaltige zellfreie Kulturmedium konzentriert und in den Verdünnungen 1:10 und 1:100 gegen die Affenimmenserumverdünnungen 1:10, 1:50 und 1:100 an. Es zeigte sich nur bei ECHO-Virustyp 4 eine Neutralisation aller 3 Viruskonzentrationen gegenüber den unteren Serumverdünnungen. Die Komplementbindungsreaktion (nach Fulton und Dumbell) zeigte die stärkste positive Komplementbindung beim Antiserum ECHO-Typ 4.

MÜLLER und COLLI (1959) prüften die Seren auf Antikörper im Neutralisationstest in Affennierenzellkulturen gegen 100 und 10 000 TCID₅₀ +) der isolierten Virustypen. Ausserdem wurde die Komplementbindungsreaktion gegen aktives und hitzeinaktiviertes ECHO-Virustyp 9 geprüft. Gleichzeitig wurden Seren von 20 Patienten ohne Exanthemkrankheit untersucht, die alle - einen Jungen mit einer abakteriellen Meningitis ausgenommen - negativ verliefen. Bei verschiedenen Exanthempatienten zeigte sich ein bis zu achtfacher Titeranstieg in der Komplementbindungsreaktion, in der Kontrollgruppe war kein Titeranstieg zu verzeichnen.

ENDERS-RUCKLE und Mitarb. (1959) führten einen Kreuzneutralisationstest mit den ECHO-Virustypen 5, 10 und 12 und Prototypseren aus verschiedenen Krankheitsphasen durch. Als Antigene dienten hochtitrige Kulturflüssigkeiten der Prototypstämme, die in einer Konzentration von 100 - 300 TCID₅₀/0,1 ml verwendet wurden. Die Entwicklung der Antikörper war nur gering. Diese Tatsache beweist jedoch noch nicht, dass die isolierten Agentien an der Auslösung der Exanthemkrankheit nicht beteiligt waren. Es sind nämlich ECHO-Virustypen isoliert (z.B. ECHO-Virustyp 4), die für ihre schwache Antikörperbildung bekannt sind und für die Tendenz zu Rückfällen verantwortlich gemacht werden (HENIGST (1959), ITOH und MELNICK (1957)-).

VI. DISKUSSION

Das von Ende Juli bis Anfang Dezember 1958 in der Bundesrepublik epidemisch aufgetretene Exanthema infectiosum variabile hatte ohne Zweifel mit dem Erythema infectiosum acutum mehr Ähnlichkeit als mit allen anderen akuten infektiösen Exanthemen. Wie ENDERS-RUCKLE, HEITE und SIEGERT (1959) ausführten, sind die Meinungen der Autoren über die Wesensart des Exanthema infectiosum variabile in zwei Lager gespalten. Der Meinung der Autoren, die eine Identität von Ringel-

+) TCID₅₀ = jene Virusdosis, die bei 50 % der Kulturen eine Infektion anheben lässt.

röteln und Exanthema infectiosum variabile bejahen (z.B. SCHREUS (1958), SCHREUS und HEINISCH (1959) und GRIMMER (1959)-), steht die Ansicht jener gegenüber, die zunächst diese Identität für nicht sicher halten und die Ergebnisse der ätiologischen Forschung abwarten wollen (z.B. THEISEN (1959), ALEXANDER (1959 a, b) und GANS (1959)-).

Auch die Befürworter einer Identität von Erythema infectiosum und Exanthema infectiosum variabile betonen, dass zwischen der Epidemie von 1958 und früheren En- und Epidemien einige Unterschiede bestehen, die SCHREUS (1958) wie folgt zusammenstellt:

1. Grosse geographische Ausdehnung. (Bemerkenswert war die schnelle Ausbreitung kurz vor dem Verebben).
2. Hohe Erkrankungsziffern. (Auch KORTING (1958) betont die hochgradige pandemische Durchseuchung und die hohe explosive Frequenz der Krankheit).
3. Bevorzugter Befall von Erwachsenen. (In erster Linie erkrankten junge Menschen zwischen 15 und 40 Jahren).
4. Mehr Erkrankungen bei Frauen als bei Männern und Kindern.
5. Juckreiz.
6. Vereinzelt hohes Fieber und Ödeme.
7. Blasen an den Extremitäten, teilweise zusammenfliessend. (Die starke urtikarielle Note wurde von allen Autoren hervorgehoben).
8. Exantheme auch an Palmae und Plantae. (KORTING (1958) bezeichnet den Mitbefall von Handtellern und Fusssohlen als Novum).
9. Leukocytosen von 7 000 bis 22 000. (Keineswegs regelmässig vorhanden!). Eosinophilie zwischen 5 und 10 %. (Nicht immer!).

Die Abweichungen lassen sich noch ergänzen. Nach KORTING (1958) waren der perakute Beginn, die Intensität und die Ausdehnung des Exanthems, das gelegentliche Auftreten von Hämorrhagien, die starke Rumpfbeteiligung, das Fehlen der sprunghaften Ausbreitung der Effloreszenzen und die Follikelmarkierung im Erythem (*Cutis anserina roseoliformis*) auffallend. Auch das "Mund-Kinn-Dreieck", das sonst beim Erythema infectiosum freibleibt, wurde beim Exanthema infectiosum variabile mitergriffen (ALEXANDER (1959)-). GANS (1959) gab den Hinweis, dass bei einem Fall von variablem Exanthem ein Erythema infectiosum in der Anamnese sicher ermittelt wurde. In der Vorgeschichte von Exanthema infectiosum variabile-Patienten fanden sich oft Angaben über durchgemachte Masern-, Röteln- und Scharlacherkrankungen. Bei Erythema infectiosum und auch bei Exanthema infectiosum variabile verläuft das Auslöschphänomen Schultz-Charlton sowohl mit Scharlachimmun- als auch mit Normalserum negativ (GANS (1959)-). Auch die Paul-Bunnell'sche Reaktion fiel bei Exanthema infectiosum variabile-

Patienten stets negativ aus (ALEXANDER (1959)-). PETTENKOFER und NIEBUHR (1959) fanden beim Exanthema infectiosum variabile positive Kältehämagglutinationen und möchten dieses Resultat als Hinweis auf eine mögliche Virusätiologie der Krankheit deuten.

Trotz dieser Abweichungen vom "klassischen" Bild des Erythema infectiosum verfügt letzteres noch über viel Gemeinsames mit dem Exanthema infectiosum variabile: Polymorphie des Exanthems, leichter Verlauf, lange Dauer des Exanthems, die exsudative Komponente, die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts, die mangelnde Spezifität der histologischen Veränderungen und den isomorphen Reizeffekt ("Hervorlocken" des Exanthems durch mechanische Reizung). MÖBUS (1954) erwähnt, dass grundsätzlich jede Körperpartie beim Erythema infectiosum einmal vom Exanthem befallen werden kann. Die Beteiligung der Handteller und Fusssohlen sollte vielleicht nicht überbewertet werden. Säuglinge und Kleinkinder wurden zwar nur selten infiziert, doch liegen auch Beobachtungen hierüber vor (PASCHKE (1959)-). Die Eosinophilie gehört durchaus zum Bilde des Erythema infectiosum. Dasselbe gilt auch für den Pruritus. Bei einigen Epidemien wurde der Juckreiz zwar entweder nicht beobachtet oder in den Publikationen nicht erwähnt, doch gibt es zahlreiche Hinweise für die Zugehörigkeit dieses Symptoms zum Bild des Erythema infectiosum (MÖBUS (1954), KORNTNER (1959)-). Ohne Zweifel kann der Pruritus von Fall zu Fall unterschiedlich heftig sein (wohl auch Unterschiede von Epidemie zu Epidemie). ENDERS-RUCKLE (1959) nimmt zu dem Problem der unterschiedlichen Ergebnisse über den Erreger des Exanthema infectiosum variabile (ECHO-Typ 4: MUNK und NASEMANN (1959), Typen 5, 10 und 12: ENDERS-RUCKLE (1959) und Subtyp des Serotyps 9: MÜLLER und COLLI (1959)-) mit folgenden Sätzen Stellung:

"Diese Daten erlauben zwar keine endgültige Aussage über ätiologische und pathogenetische Bedeutung der einzelnen Agentien für das beobachtete Krankheitsbild, jedoch sprechen folgende Punkte für einen möglichen Zusammenhang:

- a) Die Häufigkeit der ECHO Virusbefunde bei den Exanthempatienten aus verschiedenen Gegenden und verschiedenen Jahreszeiten;
- b) das Fehlen entsprechender Befunde bei dem übrigen Untersuchungsmaterial unseres Institutes (Hygiene-Institut der Univ. Marburg, Direktor: Prof. SIEGERT) während der entsprechenden Zeit;
- c) der Nachweis eines Agens im Bläscheninhalt;
- d) Titeranstiege zum isolierten Agens bei einem Teil der Patienten, die darauf hindeuten, dass zumindest bei ihnen Krankheitserscheinungen und Virusinfektion parallel verliefen."

Die in Deutschland im Herbst 1958 beobachtete Epidemie zeigte gewisse Parallelen zum Bostoner Exanthem (1951). Der Erreger der "Boston exanthema disease" war aber das ECHO-16-Virus, das in Deutschland von keinem Untersucher gefunden wurde. Andererseits hatte das Exanthema infectiosum variabile, wie es in Deutschland gesehen wurde, keine zwingende Ähnlichkeit mit dem ECHO-4-Exanthem, wie es SABIN (1958) beschrieb. Geprüft werden muss noch, ob das von MUNK und NASEMANN (1959) gezüchtete Virus mit dem Serotyp 4 völlig identisch oder nur eng verwandt ist (evtl. ein neuer Typ). Befriedigend stimmt das Exanthem in Deutschland auch klinisch-morphologisch nicht mit dem Bostoner Exanthem überein, ebensowenig wie mit den Hauterscheinungen bei den Infektionen durch die Typen 4, 6 und 9 der ECHO-Viren. Ebenfalls bisher noch nicht geklärt sind die Resultate des WERNER'schen Arbeitskreises. Zumindest als merkwürdig muss es bezeichnet werden, dass es bei der grossen Epidemie 1958 in Deutschland - wenn das Krankheitsbild auch gewisse klinische Besonderheiten aufwies - keinem Viruslaboratorium (MUNK und NASEMANN, München, ENDERS-RUCKLE, Marburg, MÜLLER und COLLI, Düsseldorf, ROHDE und LENNARTZ, Hamburg) gelang, das WERNER'sche Virus zu isolieren.

Ist nun das Erythema infectiosum mit dem 1958 aufgetretenen Exanthema infectiosum variabile identisch, d.h. ist das Exanthema infectiosum variabile eine Infektionskrankheit sui generis oder nur eine besondere Verlaufsform des Erythema infectiosum (eine sog. Formvariante)?

Es sollte nicht vergessen werden, dass das Erythema infectiosum schon früher als "Exanthema variabile" bezeichnet wurde und dass die Polymorphie des Krankheitsbildes stets im Vordergrund stand. Weiterhin ist lange bekannt, dass im Auftreten von Virusinfektionen durch Eigenschaftsänderungen des Erregers (aber auch der Wirte; Ernährungsfaktoren, allgemeine Hygiene, Cortison-medikation, reichlicher Gebrauch von Antibiotika) im Sinne des genius epidemicus (z.B. durch mutative Vorgänge, die auch bei Viren durchaus möglich sind) Verlaufsunterschiede vorkommen können. Das Exanthema infectiosum variabile als Formvariante des Erythema infectiosum anzusehen, die evtl. durch Mutation des Erregers bedingt wurde, ist keine abwegige Vorstellung. Die Ansichten derjenigen Autoren sollten jedoch nicht unbeachtet bleiben, die die Formenvarianz des Exanthema infectiosum variabile noch als Spielarten des ohnehin variablen Erythema infectiosum gedeutet wissen wollen. Mit SPIER (1959) soll hier der Standpunkt vertreten werden, dass die Identitätsfrage nur über die Erforschung der Ätiologie entschieden werden kann.

D. ZUSAMMENFASSUNG

- 1) Das Erythema infectiosum gehört zu den akuten infektiösen Exanthemkrankheiten, das vor allem Kinder zwischen 6 und 15 Jahren befällt. Nach einer Inkubation von 7 bis 14 (6 bis 17) Tagen treten unter geringen Allgemeinerscheinungen meist zuerst im Gesicht rote, leicht urtikarielle Flecken auf, die sich nach 1 bis 3 Tagen auch auf den ganzen übrigen Körper - Palmae und Plantae ausgenommen - ausbreiten. Beim Abblassen der Hauterscheinungen entstehen ring- oder kranzförmige Bilder, die zu girlanden- oder landkartenähnlichen Zeichnungen zusammenfliessen können. Die Exanthemdauer schwankt zwischen 1 bis 15 Tagen. Die Histologie der Hauterscheinungen zeigt Ödeme im Stratum spinosum und perivaskuläre Infiltration der oberen Cutisgefässe.

Die Krankheit tritt meist epidemisch auf. Einzelfälle sind gegen Masern, Scharlach, Exanthema subitum, Urticaria, Arzneimittlexanthem, Bostoner Exanthem, Erythema exsudativum multiforme majus, Erythema anulare centrifugum Darier und Erysipel abzugrenzen.

Die Prognose ist günstig. Die Therapie beschränkt sich auf symptomatische Massnahmen.

Ätiologische Untersuchungen von WERNER (1957/58) ergaben die Isolierung eines Virus in Gewebekulturen aus Affennierenepithel, das 3 gemeinsame Eigenschaften mit dem Masernvirus aufwies:

- a) Es verursachte in Gewebekulturen aus Affennierenepithel die Bildung synzytialer polynukleärer Riesenzellen.
- b) Im Neutralisationstest zeigte sich enge serologische Verwandtschaft zum Masernvirus.
- c) Es besass die gleiche Grössenausdehnung wie das Masernvirus.

- 2) An Exanthema infectiosum variabile, das 1958 erstmals in der Bundesrepublik auftrat, erkrankten hauptsächlich Personen zwischen 15 und 40 Jahren. Das Erkrankungsverhältnis zwischen Frauen und Männern betrug etwa 4 : 1. Nach einer Inkubation von 2 bis 10 Tagen und unterschiedlich häufig vorhandenen Prodromi begannen die Hauterscheinungen mit hellen, bzw. dunkelroten Flecken am Kopf, die sich sehr rasch vergrösserten und auf den ganzen übrigen Körper ausbreiteten. Die Exsudation war teilweise so stark, dass es mitunter zur Bildung von Bläschen, bzw. walnussgrossen Blasen kam. In den meisten Fällen trat gleichzeitig mit dem Exanthem ein Enanthem auf, das sich auf Wangenschleimhaut, weichen und harten Gaumen, gelegentlich auch auf Tonsillen, Zunge und Lippen erstreckte. Die Histologie der Effloreszenzen zeigte

Parallelen zum Erythema infectiosum (jedoch ebenfalls kein pathognomonisches Merkmal).

Das Exanthema infectiosum variabile trat zwar vereinzelt mit hohem Fieber auf, die Prognose war jedoch immer günstig. Die Therapie beschränkte sich auf symptomatische Massnahmen. Einer Reihe von Viruslaboratorien gelang es aus dem Bläscheninhalt erkrankter Personen ECHO-Viren zu isolieren.

- 3) Zwar hat das Exanthema infectiosum variabile grosse Ähnlichkeit mit dem Erythema infectiosum gezeigt, doch ergaben sich Unterschiede, die sich wie folgt zusammenstellen liessen:
 - a) Grosse pandemische Durchseuchung.
 - b) Personen zwischen 15 und 40 Jahren wurden bevorzugt befallen.
 - c) Mehr Erkrankungen bei Frauen als bei Männern und Kindern.
 - d) Blasenbildung an den Extremitäten.
 - e) Mitbeteiligung des Mund-Kinn-Dreiecks.
 - f) Intensität und Ausdehnung des Exanthems war grösser (intensive Rumpfbeteiligung).
 - g) Gelegentliches Auftreten von Hämorrhagien.
 - h) Auffallend war die Follikelmarkierung im Erythem (Cutis anserina roseoliformis).

Trotz dieser Abweichungen verfügte das Exanthema infectiosum variabile über eine Reihe von gemeinsamen Eigenschaften mit dem Erythema infectiosum:

- a) Gutartiger Allgemeincharakter.
- b) Polymorphie des Exanthems.
- c) Lange Dauer des Exanthems.
- d) Bevorzugung des weiblichen Geschlechts.
- e) Exsudative Komponente.
- f) Mangelnde Spezifität der histologischen Veränderungen.
- g) Eosinophilie.
- h) Unauffälliges Blutbild.
- i) Isomorpher Reizeffekt ("Hervorlocken" des Exanthems durch mechanische Reizung).

Durch Umwandlungen des Erregers, bzw. des Wirtsorganismus, kann es zu Variationen im Verlauf von Infektionskrankheiten kommen; auch für die Mutation von Virusarten gibt es zahlreiche Beispiele. Ob es sich beim Exanthema infectiosum variabile um eine Infektionskrankheit sui generis handelt oder nur um eine besondere Verlaufsform des Erythema infectiosum (durch Wandlung des Erregers bedingt) lässt sich nur durch Klärung der Ätiologie beweisen. Dies gilt vor allem im Hinblick darauf, dass die Ergebnisse des WERNER'schen Ar-

beitskreises (Isolierung eines Masern-ähnlichen Virus) bisher noch nicht bestätigt werden konnten und bis heute noch nicht geklärt wurde, inwieweit den isolierten ECHO-Viren eine ätiologische Rolle zukommt.

LITERATURVERZEICHNIS

- ALEXANDER, M.: Beobachtungen bei der diesjährigen Epidemie eines infektiösen polymorphen Erythems. *Ärztl. Wschr.* 14, 28 (1959).
- ALEXANDER, M.: Erythema infectiosum oder ECHO-Exanthem? *Ärztl. Wschr.* 14, 655 (1959).
- BOHNSTEDT, R. M.: Zur sogenannten Bläschenkrankheit. *Münch. med. Wschr.* 101, 261 (1959).
- CONDON, Frank, J.: Erythema infectiosum - report of an area-wide outbreak. *Am. J. Publ. Health* 49, 4 (1959).
- DU PAN, R. M., A. GAMPERT, J. GUINAND, R. RYCHNER, M. PACCAUD et J. J. DREYFUSS: Considerations à propos d'une nouvelle fièvre éruptive "l'éxanthème ECHO". *Praxis (Bern)* 48, 198 (1959).
- ENDERS-RUCKLE, G., R. SIEGERT und H. J. HEITE: Klinische und virologische Studie über das akute epidemische Exanthem (sog. Bläschenkrankheit). *Münch. med. Wschr.* 101, 490, 1213 (1959).
- ENDERS-RUCKLE, G.: Enteroviren als mutmassliche Ursache der sogenannten Bläschenkrankheit. *Zbl. Bakt. Abt. I Orig.* 176, 389 (1959).
- GANS, O.: Zur Klinik der sogenannten Bläschenkrankheit. *Klin. Wschr.* 37, 46 (1959).
- GLANZMANN, A.: Erythema infectiosum in *Handbuch der Inneren Medizin* (Herausg.: G. v. Bergmann, W. Frey und H. Schwiegl) I. Band S. 252 - 259. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg. 1952. IV. Aufl.
- GREITHER, A.: Megalerythema epidemicum (Erythema infectiosum) in *GOTTRON-SCHÖNFELD: Dermatologie und Venerologie II. Band Teil 1* S. 463-465. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1958.

- GRIMMER, H.: Erythema infectiosum, Histologischer Bildbericht.
Zschr. Haut-Geschl.-Krk. Berlin 26, I (1958).
- GRIMMER, H. und A. JOSEPH: An Epidemic of infectious Erythema in Germany.
A. M. A. Archives of Dermatol. 80, 283 (1959).
- HAENSCH, R. und W. BLAICH:
Klinische Merkmale des Erythema infectiosum.
Zschr. Haut-Geschl.-Krk. Berlin 27, 65 (1959).
- HENIGST, X.: Beitrag zur Epidemiologie der ECHO-Viren.
- HERZBERG, K., G. MAY und K. LAPPE:
Gewebekulturversuche mit Material von Exanthema
infectiosum variabile.
Klin. Wschr. 38, 376 (1960).
- ITOH, H. und MELNICK, IL.: The Infection of Chimpanzees with ECHO Viruses.
J. exp. Med. 106, 677 (1957).
- KLEINSCHMIDT, H.: Seltenere Exantheme bei Kindern und Erwachsenen
insbesondere die epidemische Hautfleckenkrankheit.
Landarzt 35, 120 (1959).
- KIMMIG, J., B. ROHDE und J. HAGENOW:
Zur Ätiologie eines epidemisch aufgetretenen, in-
fektösen Exanthems, sog. Kieler-, Osnabrücker-
oder Bläschenkrankheit.
Klin. Wschr. 37, 12 (1959).
- KORNTNER, J.: Zur Virusätiologie des Erythema infectiosum acutum
und des Exanthema subitum.
Diss. München (1959).
- KORTING, G. W.: Megalerythema epidemicum (Erythema infectiosum).
Derm. Wschr. 124, 785 (1951).
- KORTING, G. W.: Das bisher bekannte Bild des Erythema infectiosum
und die jetzige exanthematische Pandemie.
Medizin. 28, 2064 (1958).
- KUNZFELD, M.: Beitrag zum Erythema infectiosum.
Zschr. Haut-Geschl.-Krk. Berlin 26, 137 (1959).

LENNARTZ, H., G. MAAS und G. KERSTING:

Zur Ätiologie der abakteriellen Meningitis.
Klin. Wschr. 35, 327 (1957).

LENNARTZ, H., W. KLÖNE und B. ROHDE:

Zur Laboratoriumsdiagnostik neuraler Virusinfektionen.
Klin. Wschr. 35, 910 (1957).

MARCHIONINI, A. und TH. NASEMANN:

Epidemisches Auftreten einer exanthematischen Infektionskrankheit.
Ärztl. Fortbildung 11 (1958).

MÖBUS, L.:

Erythema infectiosum.
Das dtsh. Gesundheitswesen 9, 780 (1954).

MÜLLER, F. und A. COLLI:

Das ECHO-Virus-Exanthem.
Dtsch. med. Wschr. 84, 1053 (1959).

MUNK, K.:

Über den Erreger der infektiösen Exanthemkrankheit.
Münch. med. Wschr. 101, 179 (1959).

MUNK, K. und TH. NASEMANN:

Untersuchungen über die Ätiologie der in Süddeutschland beobachteten Fälle des variablen infektiösen Exanthems.
Klin. Wschr. 37, 371 (1959).

NASEMANN, TH., E. STETT Wieser und H. RÖCKL:

Zur Klinik des variablen infektiösen Exanthems.
Münch. med. Wschr. 101, 485 (1959).

NASEMANN, TH. und J. WOLF: Zur Ätiologie der ECHO-Virus-Exantheme.

Hautarzt 10, 289 (1959).

PASCHKE, R.:

Beobachtungen bei der "Bläschenkrankheit" (Erythema infectiosum) in einer Landpraxis.
Med. Klin. 54, 135 (1959).

PETTENKOFER, H. J. und R. NIEBUHR:

Kältehämagglutinationen bei Erythema infectiosum.
Klin. Wschr. 37, 259 (1959).

POSPISCHILL, D.:

Ein neues als selbständig erkanntes akutes Exanthem
Wiener klin. Wschr. 17, 181, 701 (1904).

- ROHDE, B. und H. LENNARTZ: Untersuchungen über die Ätiologie des Erythema infectiosum variabile.
Dtsch. med. Wschr. 85, 388 (1960).
- SABIN, A. B.: ECHO-Viruses.
Modern Medicine 26, 94 (1958).
- SCHIRREN, C. G. sen.: Gehäuftes (epidemisches) Auftreten einer exanthematischen Infektionskrankheit in Kiel und Umgebung.
Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt 8 (1958).
- SCHIRREN, C. G. sen. und B. ROHDE:
Über eine exanthematische Infektionskrankheit in Kiel und Umgebung.
Med. Klin. 53, 2053 (1958).
- SCHREUS, TH.: Erythema infectiosum (Megalerythema epidemicum).
Dtsch. med. Wschr. 83, 2165 (1958).
- SCHREUS, TH. und HEINISCH: Megalerythema epidemicum.
Schweiz. med. Wschr. 89, 584 (1959).
- STOOSS, M.: Erythema infectiosum (Megalerythem)
in Handbuch der Kinderheilkunde (Herausgeb. M. Pfaundler und A. Schlossmann) II. Band III. Aufl. S. 235-246 Verlag F. C. W. Vogel, Leipzig 1923.
- TELLER, H.: Sitzungsbericht der Berliner Dermatologischen Gesellschaft.
Sitzung vom 3. Dezember 1958.
Zschr. Haut-Geschl. Krkh. 27, 245 (1959).
- TELLER, H. und H. KRÜGER: Über die Erythema infectiosum-Epidemie 1958 in West-Berlin.
Berl. Med. 10, 142 (1959).
- TOBLER, L.: Erythema infectiosum.
Erg. Inn. Med. 14, 70 (1915).
- TRÜB, C. L. P. und J. POSCH: Die Erythema infectiosum (Exanthema infectiosum variabile) -Pandemie 1958.
Med. Monatsschr. 14, 149 (1960).

- TRÜB, C. L. P. und J. POSCH: Die Pandemie von Erythema infectiosum im Land Nordrhein-Westfalen und die Ergebnisse epidemiologisch-statistischer Sondererhebungen im Regierungsbezirk Düsseldorf.
Jahrbuch 1959 der Akademie für Staatsmedizin Düsseldorf.
- TRÜB, C. L. P., J. POSCH und W. LAFORET:
Ergebnisse epidemie-statistischer Erhebungen über die Erythema infectiosum Pandemie 1958 im Land Nordrhein-Westfalen.
Zschr. Haut-Geschl.-Krk. Berlin 27, 77 (1959).
- WALTHER, K.:
Über Erythema infectiosum.
Derm. Wschr. 120, 178 (1949).
- WERNER, G. H.:
Erythema infectiosum.
Klin. Wschr. 36, 49 (1958).
- WERNER, G. H., PH. S. BRACHMANN, A. KETLER and G. RAKE:
A new viral agent associated with Erythema infectiosum.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 67, 338 (1957).
- WOLFF, J.:
Epidemische Hautfleckenkrankheit.
in
Klinik der Gegenwart, Handbuch der praktischen Medizin (Herausgeb. R. COBET, K. GUTZEIT und H. E. BOCK). I. Band S. 58 E
Urban und Schwarzenberg-Verlag, München - Berlin 1955
I. Ergänzungsband Juni 1960.

Es sei mir gestattet, dem Direktor der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München, Herrn Professor Dr. A. MARCHIONINI für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Hause ergebenst zu danken.

Mein ganz besonderer Dank gebührt Herrn Priv.-Doz. Dr. Th. NASEMANN für die Überlassung des Themas, für sein in jeder Weise grosszügiges Entgegenkommen und das Interesse, das er der Durchführung der Arbeit entgegenbrachte.

LEBENS LAUF

Am 9. 4. 1936 wurde ich in München als Sohn des Zahnarztes Eugen Hünigle und seiner Ehefrau Margarete, geb. Stadler, geboren.

In München besuchte ich von 1942 bis 1946 die Pestalozzi-Volksschule, trat 1946 in das Alte Realgymnasium über und bestand 1954 das Abitur.

Vom Wintersemester 1954/55 an studierte ich in München Zahnheilkunde, legte nach dem dritten Semester die Vorprüfung ab und beendete 1959 mein zahnmedizinisches Studium mit dem Staatsexamen.



